

## La chirurgia del cosiddetto melanoma sottile

D. INNOCENZI, C. PANETTA, S. VENEROSO<sup>1</sup>, M.I. AMABILE<sup>1</sup>, V. PASTA<sup>1</sup>, M. MONTI<sup>1</sup>

RIASSUNTO: **La chirurgia del cosiddetto melanoma sottile.**

INNOCENZI D., PANETTA C., VENEROSO S., AMABILE M.I.  
PASTA V., MONTI M.

*Dall'esame di una casistica di oltre 700 melanomi, gli Autori hanno identificato 19 cosiddetti melanomi sottili che hanno nel tempo metastatizzato; la ricerca di parametri predittivi è stata effettuata mediante esami istologici, immunoistochimica e con analisi di immagine.*

*Due caratteristiche del tumore, la vascolarizzazione e la regressione, peraltro correlate tra loro, sembrano essere particolarmente rilevanti nel delineare il futuro comportamento della neoplasia ed è pertanto necessario che questi due parametri vengano analizzati e riportati nel referto istologico.*

*La necessità in questi casi di effettuare uno stretto protocollo di sorveglianza, anche oltre i 10 anni, è indubbia; l'atteggiamento chirurgico può, secondo noi, prevedere subito in casi selezionati l'impiego della tecnica del "linfonodo sentinella" o l'integrazione con altre terapie (immunoterapia).*

SUMMARY: The surgical treatment of thin melanoma.

INNOCENZI D., PANETTA C., VENEROSO S., AMABILE M.I.  
PASTA V., MONTI M.

*Examining more than 700 cutaneous melanoma cases, the Authors have identified 19 so-called thin melanomas, which have evolved in the long time in metastases.*

*Two tumor distinctive features, vascularization and regression, correlated between them, seem to be particularly important in outlining the future tumor behavior, and so these two parameters must be analysed and included in the histological report.*

*In these cases it is undoubted the need to make a strict surveillance protocol, also more than 10 years. According to our opinion, surgical treatment can immediately provides, in selected cases, the use of sentinel lymph node technique or the integration with other therapies (immunotreatment).*

KEY WORDS: Melanoma sottile - Regressione - Metastasi.  
Thin melanoma - Regression - Metastasis.

### Premessa

Il melanoma presenta, in tutto il mondo, un aumento di incidenza superiore a qualsiasi tumore maligno tanto che è stato introdotto il concetto di "epidemic melanoma" (1) e, nelle popolazioni a rischio – in Australia, per esempio – ha assunto il carattere di vera e propria emergenza sanitaria. In questi ultimi 50 anni l'incremento annuo è stato dal 5% al 7%. Negli Stati Uniti (dati 2004) si registrano circa 52.000 casi all'anno con 7800 decessi.

È noto che la morbilità e la mortalità di questo tumore sono correlate direttamente al suo spessore e, in questo ambito, è stato introdotto il concetto di "melanoma sottile", ovvero melanoma di stadio T1, il cui trattamento d'elezione è la semplice escissione chirurgica.

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma  
Dipartimento di Malattie Cutanee-Venereree e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva  
(Direttore: Prof. N. Scuderi)  
<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
(Direttore: Prof. A. Redler)

Già nel 1953 Allen e Spitz avevano sottolineato la migliore prognosi del melanoma superficiale rispetto a quello di spessore maggiore; nel 1969 Clark, classificando 5 livelli di invasione, stabili in pratica una correlazione inversa tra livello di invasione e sopravvivenza (2). Un anno più tardi Breslow (1970) standardizzò la misurazione in millimetri dello spessore del melanoma mediante micrometro oculare in 4 stadi: <0,76 mm; 0,76-1,5 mm; 1,5-3 mm; >3 mm. Nel 2001 la revisione del TNM da parte della AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) ha portato a classificare come T1 i melanomi di spessore ≤ 1 mm e i cosiddetti melanomi sottili (MS) rientrano appunto in questo stadio.

L'altissima percentuale di guarigione dei MS dopo semplice escissione chirurgica, con una sopravvivenza a 5 anni libera da malattia del 95-98%, contrasta con un dato costantemente riportato in letteratura secondo il quale una percentuale variabile dal 3% al 15% di MS metastatizzerebbero (3).

È indubbia pertanto l'importanza di ricercare nei MS tutti quei parametri che opportunamente analiz-

zati possono predire questa tendenza alla metastatizzazione per avviare in questi casi un più adeguato approccio terapeutico.

## Casistica

La casistica consiste di 775 casi di melanomi raccolti dal 1994 al 2000 con un follow-up minimo di 3 anni. Sono stati selezionati 363 MS, pari al 47% circa, 18 dei quali metastatizzanti (9 uomini e 9 donne, età media di 54 anni), tutti allo stadio IA. Classificati secondo Clark, 8 casi appartenevano al II livello, 9 casi al III ed 1 caso al IV. In funzione della sede, 3 MS originavano dalla testa e dal collo, 4 dagli arti superiori, 5 dagli arti inferiori e 6 dal tronco. In questi 18 pazienti la localizzazione delle metastasi era locoregionale in 11 casi, cutanea in 2 ed a distanza in 5 pazienti.

Ogni caso è stato studiato prestando attenzione, nei preparati istologici, alla presenza di ulcerazione, alla entità dell'angiogenesi, all'indice mitotico ed alla presenza o meno di segni di regressione. Gli studi immunostochimici hanno riguardato l'espressione del FAS (4), della proteina S100, dell'HMB45 e del MIB1. Infine, è stata eseguita l'analisi di immagine per valutare il numero e l'area dei vasi all'interno ed intorno al melanoma.

## Risultati

Nella nostra casistica il dato più significativo è che la media dell'area dei vasi nei MS che avevano metastatizzato è risultata superiore alla media dell'area dei vasi dei MS non metastatizzanti. La vascolarizzazione è risultata peraltro correlata alla regressione anche se nella nostra casistica il citotipo si conferma indice prognostico non attendibile.

## Discussione

Il trattamento elettivo per il melanoma primitivo con spessore  $\leq 1$  mm è l'exeresi chirurgica con un margine di cute indenne di 1 cm intorno alla lesione, misura che può essere variata, in casi particolari, in funzione della sede della neoplasia.

La biopsia di ogni lesione clinicamente sospetta prevede l'escissione della formazione nevica con un margine di tessuto "non eccessivo"; se la diagnosi di melanoma viene confermata, l'intervento successivo radicale deve essere effettuato tempestivamente entro trenta giorni. Radicalizzare la biopsia escissionale significa allargare l'escissione ed estenderla in profondità comprendendo il tessuto sottocutaneo, ma risparmiando l'aponeurosi: è in questa fase che il referto dell'anatomopatologo può precisare la presenza di quei caratteri ritenuti predittivi di un decorso "aggressivo" della malattia. Ove infatti fossero presenti segni di regressione o di ulcerazione potrebbe trovare indicazione, anche nello stadio TI, contestualmente alla radicalizzazione, la tecnica del linfonodo sentinella; la negatività di quest'ultimo non esclude comunque un follow-up stretto e prolungato nel tempo,

stante la possibilità di una ripresa di malattia anche 10 anni dopo l'esordio della malattia.

La semplice escissione chirurgica del melanoma allo stadio iniziale è dunque curativa nella quasi totalità dei casi ma, secondo le diverse casistiche, esisterebbe un numero di pazienti (dal 3% al 15%) in cui, a distanza più o meno lunga dall'intervento, si manifesterebbe una ripresa di malattia anche sotto forma di metastasi a distanza; da ciò ne deriva l'evidente necessità di ricercare tutti quei parametri predittivi di metastatizzazione per variare eventualmente l'atteggiamento terapeutico.

Dal punto di vista anatomopatologico viene sottolineata spesso l'importanza "prognostica" dei seguenti parametri:

- a) ulcerazione;
- b) emangiogenesi;
- c) citotipo;
- d) indice mitotico;
- e) regressione.

Nelle lesioni con uno spessore di Breslow  $\leq 1$  mm l'ulcerazione non è frequente e pertanto non può essere un parametro significativo ed utile (nella nostra casistica un solo caso).

Per ciò che concerne l'emangiogenesi, gli studi non sono concordi: mentre Guffey et al. sostengono che l'angiogenesi non abbia un ruolo determinante nella progressione del MS (7), Barnhill et al. sottolineano l'importanza dell'aumento del numero dei vasi nelle lesioni sottili, strettamente correlato alla presenza di regressione e quindi alla possibile progressione della neoplasia (6). L'analisi dei 18 casi da noi osservati ha dimostrato che la media dell'area dei vasi nei MS che avevano metastatizzato era superiore alla media dell'area dei vasi dei MS che non avevano metastatizzato.

La regressione si presenta, macroscopicamente, come piccole aree ipopigmentate all'interno ed alla periferia della lesione che si possono anche evidenziare come sfumature marroni oppure aree biancastre o grigiobluastre, o con alone rosso per la risposta infiammatoria dell'ospite (Fig. 1) (7, 8). Gli aspetti istologici della regressione sono rappresentati da vasi ectasici con abbondante infiltrato linfocitario e numerosi melanofagi (Fig. 2). Tre fasi – fase iniziale, fase di stato e fase tardiva – identificano l'evoluzione nel tempo del processo di regressione.

Il citotipo del MS non sembra, nella nostra osservazione, rappresentare un parametro correlabile alla prognosi della neoplasia; ciò è valido per tutti i melanomi e per il MS in particolare.

Un lungo follow-up è particolarmente importante per i pazienti con MS: infatti più del 10% delle recidive può avvenire dopo 10 anni dal primo intervento e l'incidenza annuale rimane costante per minimo 15 anni.

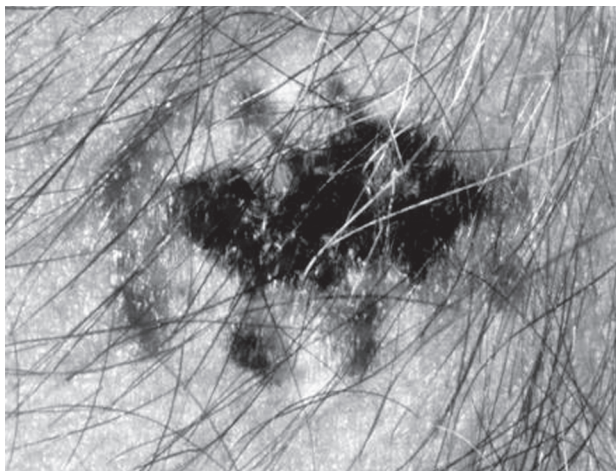


Fig. 1 - Piccole aree ipopigmentate segno di regressione all'interno e alla periferia della lesione.

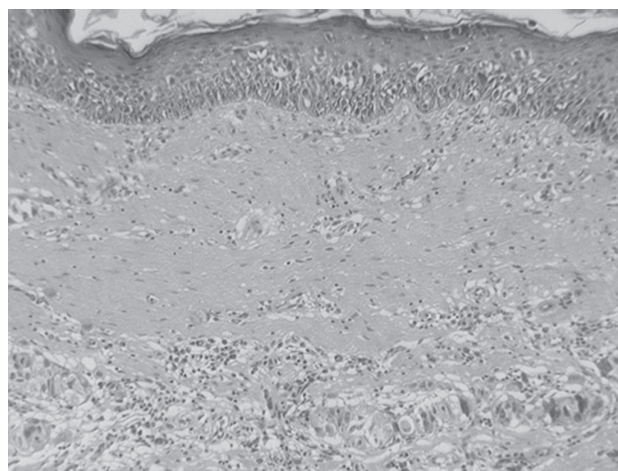


Fig. 2 - Abbondante infiltrato linfocitario con numerosi melanofagi.

## Conclusioni

I risultati ottenuti ci inducono a considerare con particolare attenzione, nell'analisi istologica del melanoma, l'aumentata vascolarizzazione e la presenza della regressione: sono questi i due parametri legati alla potenzialità metastatizzante del MS ed è quindi opportuno che tali parametri vengano sempre valutati nel referto istologico.

La loro presenza deve indurre il chirurgo a prendere in considerazione la possibilità di valutare il "linfonodo sentinella" e terapie integrative anche per quei melanomi in stadio cosiddetto iniziale, cioè con spes-

sori di Breslow inferiori al millimetro.

È importante aggiungere che in questo gruppo di pazienti ad alto rischio anche un atteggiamento terapeutico più aggressivo può non mutare il decorso della malattia: la biologia dei melanomi sottili non è attualmente pienamente conosciuta.

Possiamo infine ipotizzare che un MS che abbia metastatizzato è una forma di melanoma che, verosimilmente, è "ritornato" sottile in seguito alla risposta dell'ospite, che ha in parte distrutto il melanoma stesso; la metastatizzazione potrebbe essere avvenuta prima della risposta immunitaria fase in cui il melanoma era verosimilmente superiore al millimetro.

## Bibliografia

1. Beddingfield FC. The melanoma epidemic. *Res Ipsa L The oncologist* 2003; 8: 459.
2. Cook MG, Spatz A, Brocker EB, Ruiter B. Identification of histological features associated with metastatic potential in thin cutaneous melanoma with metastases. *J Pathol* 2002; 197: 188.
3. Ronan SG, Engam AM, Brielle HA. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1326.
4. Innocenzi D, Alò PL, Balzani A, Sebastiani V, Silipo V, La Torre G, Ricciardi G, Bosman C, Calvieri S. Fatty acid synthase expression in melanoma. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 23.
5. Kalady MF, White RR, Ohnson L, Tyler JDS, Siegler HF. Thin melanomas predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg* 2003; 238: 528.
6. Clark WH. The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705.
7. Guffey JM, Chaney JV, Stevens GL. et al. Immunohistochemical assessment of tumour vascularity in recurrent II Clark melanomas using antibody to type IV collagen. *Am J Pathol* 1993; 143: 99.
8. Barnhill RL, Fine JA, Rousch GC, Berwick M. Predicting 5 year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population based study. *Cancer* 1996; 78: 427.